

PCT

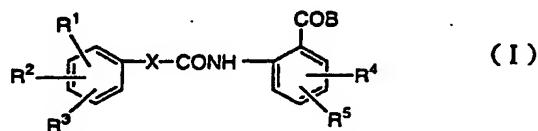
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 237/42, A61K 31/165		A1	(11) 国際公開番号 WO97/09301
			(43) 国際公開日 1997年3月13日(13.03.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02415</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月29日(29.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/267629 1995年9月7日(07.09.95) JP 特願平7/354952 1995年12月27日(27.12.95) JP 特願平8/37035 1996年1月18日(18.01.96) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 原田 弘(HARADA, Hiromu)[JP/JP] 〒399-74 長野県東筑摩郡四賀村中川8054 Nagano, (JP) 草間 寛(KUSAMA, Hiroshi)[JP/JP] 〒399 長野県松本市寿台2-8-13 Nagano, (JP) 野中義功(NONAKA, Yoshinori)[JP/JP] 〒399-82 長野県南安曇郡豊科町大字豊科4951-2 フレグランス花みずきC-202 Nagano, (JP)</p>		<p>鎌田晃爾(KAMATA, Koji)[JP/JP] 〒390 長野県松本市大字島内4363-1 フレグランスメロディ A-101 Nagano, (JP) 布袋之彦(HOTEI, Yukihiko)[JP/JP] 〒399-83 長野県南安曇郡徳高町大字有明2105-387 コーポ山地205号 Nagano, (JP) 伊與部亮(IYOBÉ, Akira)[JP/JP] 〒399-83 長野県南安曇郡徳高町大字徳高5049-6 MEDIOSホタカ A-101 Nagano, (JP) 藤倉秀紀(FUJIKURA, Hideki)[JP/JP] 〒390 長野県松本市大字島内5000-3 サンライフ大飼A-202 Nagano, (JP) 佐藤文康(SATOH, Fumiyasu)[JP/JP] 〒390 長野県松本市筑摩2-12-3 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p>	
<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54) Title: 2-ACYLAMINOBENZAMIDE DERIVATIVES AND PREVENTIVE AND REMEDY FOR DISEASES CAUSED BY THE SUPERMULTIPLICATION OF VASCULAR INTIMAL CELLS</p> <p>(54) 発明の名称 2-アシルアミノベンズアミド誘導体および血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤</p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>2-Acylbenzamide derivatives represented by general formula (I), (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represent each hydrogen, etc.; X represents vinylene, etc.; and B represents -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) (wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> represent each hydrogen, etc.), -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R<sup>8</sup> (wherein A represents a single bond, etc.; and R<sup>8</sup> represents hydroxy, etc.) or hydroxylamino, which is useful as a preventive and remedy for diseases caused by the supermultiplication of vascular intimal cells.</p>			

(57) 要約

本発明は、血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防及び治療剤として有用な、一般式



( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ は水素原子等、 $\text{X}$ はビニレン基等であり、 $\text{B}$ は一般式  $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$  ( $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は水素原子等)、 $-\text{NH}- (\text{CH}_2)_n - \text{A} - \text{R}^8$  ( $\text{A}$ は単結合等、 $\text{R}^8$ は水酸基等)、又はヒドロキシアミノ基である) で表される 2-アシルベンズアミド誘導体に関するものである。

情報としての用途のみ  
PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スードアン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SI	シンガポール
BE	ベルギー	GE	ギリス	LV	ラトヴィア	SK	シロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GN	グルジア	MC	モナコ	SN	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GR	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SZ	セネガル
BJ	ベナン	GU	ギリシャ	MG	マダガスカル	TD	スウェーデン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チヤゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリーラ共和国	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IS	イスラエル	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジエール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国						

## 明 細 書

## 2-アシルアミノベンズアミド誘導体および血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤

5

## 技 術 分 野

本発明は、血管内膜細胞の過剰増殖抑制作用を有し、医薬品として有用な2-アシルアミノベンズアミド誘導体に関するものである。

10

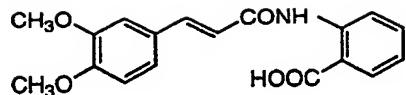
## 技 術 背 景

何らかの原因により血管が狭窄した場合、血液の循環が阻害され虚血性の状態を呈し、例えば、この現象が冠動脈で起こると、ときに狭心症や心筋梗塞等の虚血性症状を招く。現在、粥腫性冠動脈狭窄部をバルーンカテーテルで開大する経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, 以下PTCAという) や狭窄部位の病変組織を選択的に切削するDCA (directional coronary atherectomy) 等がこのような血管の狭窄に起因する虚血性心疾患において、非常に重要で簡便な治療方法として知られ、臨床的に施行されている。

20

ところが、例えば、PTCAにおいては、バルーンカテーテルによる開大に伴い血管内膜が損傷し、その損傷部位修復のための血管内膜細胞の増殖が過剰になると再狭窄を起こす。DCAやステントの場合もPTCA同様に、その施行時または装着時に血管内膜が損傷され、過剰な血管内膜細胞の増殖が惹起されると再狭窄を招く。また、何らかの原因により血管への脂質の蓄積や血管内膜における細胞の増殖、さらにはコラーゲン蓄積が起こり、動脈硬化が進行すると、閉塞をきたす。このような状態を放置しておくと、再度狭心症や心筋梗塞等の重篤な事態に進展する危険性がある。

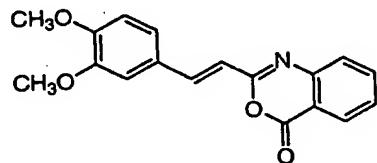
現在、PTCA後の再狭窄の予防および治療剤としては、式



5

で表される 2-(3,4-ジメトキシンナモイルアミノ) 安息香酸 (一般名: トランニラスト) が臨床開発されている。しかしながら、P T C A は、その術後の再狭窄が約 30 ~ 40 % と高い割合で発症するという課題を抱えており、術後 10 トランニラストを投与した場合でも、有意に再狭窄が抑制されてはいるが、約 10 ~ 15 % で再狭窄が観察されており、更なる改善が望まれるものである。また、トランニラストは 1 日の所用量が 600 mg とアレルギー性疾患に対する所用量 (300 mg) に比べ高用量であり、少なくとも再狭窄の発現する可能性が高い術後 3 ~ 6 カ月は継続して長期に亘り服用するのが望ましいため、服薬管理上煩わしさを伴うものである。その上、トランニラストは式

15

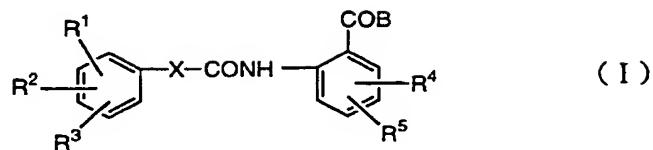


で表されるトランニラストの脱水閉環体に容易に変化する性質を有しており、上記脱水閉環体はトランニラスト製造上、副生成物として生成し易く、また、加熱等によってもトランニラストから生成する。このようにして副生した上記脱水閉環体は、再結晶等の通常の精製方法では除去されにくく、トランニラストの精製を非常に困難ならしめていた。更に、近年、食生活の変化等の要因により、冠動脈の狭窄 25 を呈する患者が増加傾向にあり、P T C A や D C A 等の施行頻度も増加しつつあることより、上記のような血管内膜細胞の異常増殖に対してより優れた効果を示し、より安定性の高い薬剤の開発が大いに囁きされている。

## 発明の開示

本発明の化合物は、一般式

5

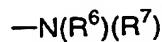


10

15

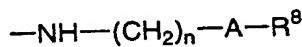
20

[式中のR<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒にになって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



25

(式中のR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である)で表される基、一般式

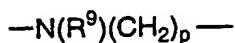


25

[式中のAは単結合、一般式



(式中のmは2～6の整数である)で表される基または一般式



5 (式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である)で表される基であり、R<sup>9</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である]で表される基またはヒドロキシアミノ基である]で表される2-アシルアミノ

10 ベンズアミド誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬に関するものである。

15 本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤に関するものである。

本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療方法に関するものである。

20 本発明は血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療用の製剤の製造のための当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

更に、本発明は当該2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤としての使用に関するものである。

25

#### 発明を実施するための最良の形態

ここで、本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基

、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。

低級アルコキカルボニル基とは、メトキカルボニル基、エトキカルボニル基、プロポキカルボニル基、イソプロポキカルボニル基、ブトキカルボニル基、イソブトキカルボニル基、*sec*-ブトキカルボニル基、*tert*-ブトキカルボニル基、ペンチルオキカルボニル基、イソペンチルオキカルボニル基、ネオペンチルオキカルボニル基、*tert*-ペンチルオキカルボニル基、ヘキシルオキカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキカルボニル基をいう。

アラルキル基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基で置換された前記低級アルキル基をいい、アラルキルオキシ基とは、前記芳香族炭化水素基で置換された前記低級アルコキシ基をいい、シクロアルキル基とは3～7員環の環状アルキル基をいい、シクロアルキルアルキル基とは前記シクロアルキル基で置換された前記低級アルキル基をいい、シクロアルキルアルコキシ基とは前記シクロアルキル基で置換された前記低級アルコキシ基をいう。

また、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状又は枝分かれ状の炭素数2～7のアルキルカルボニル基をいい、低級アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の直鎖状又は枝分かれ状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基をいう。

酸素原子を介する低級アルキレン基とはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等の酸素原子を含む炭素数1～6のアルキレン基をいう。

本発明の前記一般式(I)で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩は、一部公知化合物を含み文献に記載されており、これらの文献(例えば、Egypt. J. Chem., 21卷, 2号,

115～131ページ(1978年)、Egypt. J. Chem., 28巻, 3号, 235～238ページ(1985年)、Egypt. J. Chem., 32巻, 6号, 651～660ページ(1991年)、特開昭47-2927号、特開昭61-36273号、特開昭63-295543号、特開昭63-295544号、特開平1-26543号、Indian J. Chem., 13巻, 4号, 326～328ページ(1975年)、Indian J. Chem., 20B巻, 5号, 394～397ページ(1981年)、Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon, 17巻, 4号, 143～148号(1973年)、U. A. R. Chem., 13巻, 4号, 379～390ページ(1970年)、J. Chem. U. A. R., 12巻, 1号, 57～68ページ(1969年)、米国特許第3192214号、英国特許公開第1099829号、Synthesis, 12巻, 977～979ページ(1981年)、J. Med. Chem., 9巻, 16号, 809～812ページ(1966年)、J. Med. Chem., 12巻, 1号, 164～166ページ(1969年)、Chem. Pharm. Bull., 22巻, 3号, 623～627ページ(1974年)、J. Chem. Soc., 4420～4421ページ(1956年)、J. Chem. Soc. C, 24巻, 2290～2295ページ(1966年)、Rev. Roum. Chim., 22巻, 8号, 1217～1223ページ(1977年)、Rev. Roum. Chim., 24巻, 11～12号, 1509～1520ページ(1979年)等)記載の方法またはこれらと類似の方法、または他の公知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

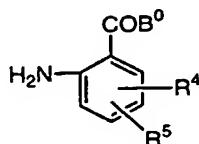
例えば、本発明の化合物は、一般式

25



(式中のR<sup>10</sup>は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有する水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護基を有するヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロア

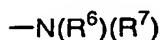
ルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキル置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびXは前記と同じ意味をもつ) で表されるカルボン酸  
5 誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的誘導体と、一般式



(III)

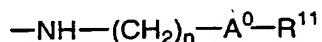
10

〔式中のB<sup>0</sup> は一般式



15

(式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は前記と同じ意味をもつ) で表される基、一般式



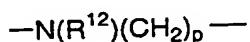
〔式中のA<sup>0</sup> は単結合、一般式

20



(式中のmは前記と同じ意味をもつ) で表される基または一般式

25

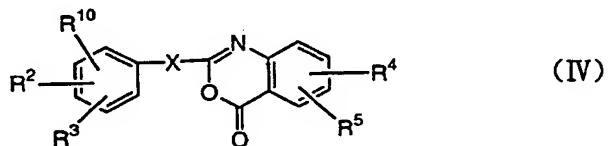


(式中のR<sup>12</sup>は水素原子または置換基として水酸基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてもよいアミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは前記と同じ意味をもつ) で表される基

であり、 $R^{11}$ は水酸基、保護基を有するモノ低級アルキル置換されていてよいアミノ基またはジ低級アルキル置換アミノ基であり、 $n$ は前記と同じ意味をもつ]で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同じ意味をもつ]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体と、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、一般式

10



(式中の $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ および $X$ は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式

15

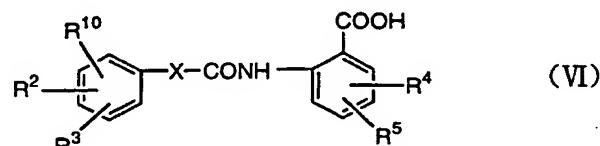


(式中の $B^0$ は前記と同じ意味をもつ)で表されるアミン化合物とを、不活性溶媒中で反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

20

また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、一般式

25

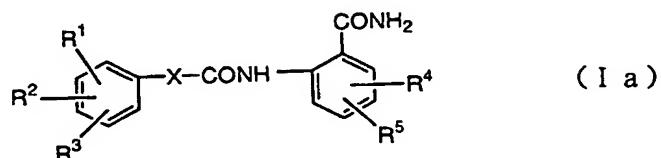


(式中の $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ および $X$ は前記と同じ意味をもつ)で表される2-アシルアミノ安息香酸誘導体またはその反応性官能的誘導体と前記一般式(V)で表されるアミン化合物とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤

または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、必要に応じ、保護基を除去することにより製造することができる。

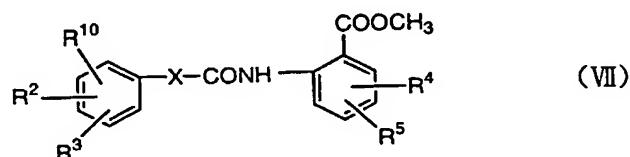
例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式

5



(式中の  $R^1$  、  $R^2$  、  $R^3$  、  $R^4$  、  $R^5$  および  $X$  は前記と同じ意味をもつ) で表  
10 される化合物は、一般式

15

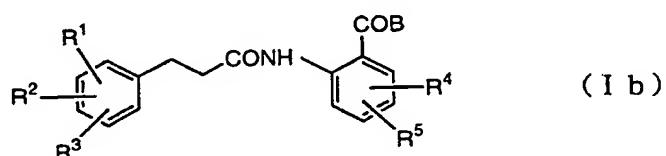


20

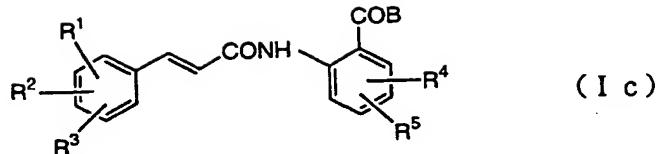
(式中の  $R^2$  、  $R^3$  、  $R^4$  、  $R^5$  、  $R^{10}$  および  $X$  は前記と同じ意味をもつ) で表  
される 2-アシルアミノ安息香酸エステル誘導体をアンモニアのメタノール溶液  
と触媒量のシアン化ナトリウムの存在下、封管中加熱下に反応させ、必要に応じ  
、保護基を除去することにより製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式

25



(式中の B、  $R^1$  、  $R^2$  、  $R^3$  、  $R^4$  および  $R^5$  は前記と同じ意味をもつ) で表  
される化合物は、一般式



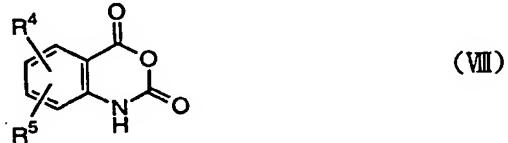
5

(式中のB、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を水素気流下、パラジウム炭素等の触媒を用いて還元することにより製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (II) および (V) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる。

また、前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (III) で表される化合物は、市販品として購入するか、一般式

15



20

(式中のR<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は前記と同じ意味をもつ) で表される無水イサト酸誘導体と、または一般式



25

(式中のR<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は前記と同じ意味をもつ) で表されるアントラニル酸誘導体を塩化チオニルで処理した後、前記一般式 (V) で表されるアミン化合物と不活性溶媒中、塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (IV) で表され

る化合物は、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法、または前記一般式 (I I) で表されるカルボン酸誘導体またはその酸ハライド、活性エステル等の反応性官能的誘導体と、一般式

5



(式中の  $R^{13}$  は水素原子またはアルキル基であり、  $R^4$  および  $R^5$  は前記と同じ意味をもつ) で表されるアントラニル酸誘導体とを、不活性溶媒中、塩基の存在下、脱水剤または縮合剤の存在下または非存在下に反応させ、所望によりエステル基を加水分解してカルボキシル基に変換し、前記一般式 (V I) で表される 2-アシルアミノ安息香酸誘導体を得た後、不活性溶媒中、無水酢酸等の脱水剤または縮合剤の存在下に閉環させるか、または加熱下で脱水閉環させることにより 15 製造することができる。

前記製造方法において原料物質として用いられる前記一般式 (V I I) 、 (I X) および (X) で表される化合物は、市販品として購入するか、文献記載の公知の方法またはそれと類似の方法により製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体のうち、アミノ基、置換アミノ基、水酸基またはカルボキシル基を有する化合物は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができます。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、25 シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミン、アミノ酸との塩を挙げることができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、水和物やエタノール等

の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物は2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス体（Z体）の化合物またはトランス体（E体）の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。本発明の化合物においてはトランス体（E体）の方が好ましい。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のうち、不斉炭素原子を有する化合物にはR配置およびS配置の2つの光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の化合物において、置換基Xはビニレン基またはメチレン基である化合物が好ましく、ビニレン基である化合物が特に好ましい。

本発明において好ましい化合物としては、例えば、（E）-2-（3-エトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3-イソプロポキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3, 4-ジメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（2, 3-ジメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3-ベンジルオキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（4-エトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3-メトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（2, 4-ジメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（2, 5-ジメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3-エトキシ-4-メトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（4-エトキシ-3-メトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-N-ブチル-2-（3, 4-ジメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3, 4-ジメトキシンナモイルアミノ）-N-（3-フェニルプロピル）ベンズアミド、（E）-2-（2-メトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（2, 4, 5-トリメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-2-（3, 4, 5-トリメトキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-（E）-2-（3, 4-メチレンジオキシンナモイルアミノ）ベンズアミド、（E）-N-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル〕-2-（3, 4-

， 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -N- (2-ヒドロキシエチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N- (2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド、 (E) -N- [2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル] -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -4, 5-ジメトキシ-2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N-メチルベンズアミド、 (E) -N-シクロヘキシリメチル-2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -4, 5-ジメトキシ-2- (4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -4, 5-ジメトキシ-2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 2- (3, 4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、 2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、 2- (3, 5-ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N- (2-ジメチルアミノエチル) ベンズアミド、 (E) -N- (2-ジメチルアミノエチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド等の化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩をあげることができる。

また、本発明の化合物において吸収性の良好な化合物としては、例えば、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (2, 5-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -N- (2-ヒドロキシエチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N- (2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド、 (E) -4, 5-ジメトキシ-2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド、 2- (3, 4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、 2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド、 (E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N- (2-ジメチルアミノエチル) ベンズアミド塩

酸塩、(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド塩酸塩等の化合物をあげることができる。

本発明の化合物において特に好ましい化合物としては、(E)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド、(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド、(E)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド塩酸塩等の化合物をあげができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、自然発症高血圧ラットの胸部大動脈血管平滑筋細胞を用いた *in vitro* の細胞増殖抑制試験において、概ね 1~100  $\mu$ M 程度の濃度で血管平滑筋増殖を 50% 阻害する活性を示した。一方、トラニラストは 231  $\mu$ M の濃度で同様に血管平滑筋増殖を 50% 阻害する活性を示すものであり、本発明の化合物は非常に強力な血管平滑筋増殖抑制作用を有するものである。

また、マウス血栓誘発股動脈新生内膜形成モデルを用いた *in vivo* の薬理試験において、本発明の化合物は優れた新生内膜形成抑制作用を示した。

このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩は優れた血管内膜細胞過剰増殖に対する阻害活性を有するものであり、血管内膜における細胞の過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤として非常に有用な化合物である。

血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患としては、例えば、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 後の冠動脈の再狭窄、DCA (directional coronary atherectomy) 後の再狭窄、ステント装着後の再狭窄、自家血管および人工血管移植後の再狭窄、動脈硬化症等を挙げることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、トラニラストよりもはるかに低い LD<sub>50</sub> 値を有する非常に安全性の高い化合物であり、例えば、マウスを用い

た急性毒性試験において2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミドは2000mg/kgの単回投与においても死亡例は認められず、特に異常も観察されなかった。

本発明の前記一般式(I)で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

上記医薬品組成物のうち、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等においては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等は通常使用されるものを使用することができ、賦形剤としては、例えば、糖もしくは糖アルコールであるD-マンニトール、乳糖、白糖、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、シクロデキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等、セルロースもしくはセルロース誘導体である結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等およびその他アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、カンテン、マクロゴール、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、無機系賦形剤としては、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を使用することができるが、これらは賦形剤として限定するものではなく崩壊剤または結合剤として用いることもできる。

崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、トラガント、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができるが、これらは崩

壊剤として限定するものではなく賦形剤として用いることもできる。

結合剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターーチ等を使用することができる。

滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、セタノール、ステアリン酸ポリオキシル40、ロイシン、ラブリワックス、ラウリル硫酸ナトリウム、パラフィン、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステルおよび脂肪酸エステル等を使用することができるが、これらは滑沢剤として限定するものではなく賦形剤として用いることもできる。

錠剤については、乳糖、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のフィルムで被膜してもよい。

注射剤の希釈剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、植物油等を用いることができる。また、注射剤においては、希釈剤の他に、所望により、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01~100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

## 実施例

本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## 5 参考例 1

(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル

(E) - 3 - ヒドロキシケイ皮酸 (2 g) および炭酸カリウム (3.7 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20mL) 懸濁液にヨウ化イソプロピル (2.68mL) を加え 80°C で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で分離精製し、3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル (1.20 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.31 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.34 (d, J=6.1Hz, 6H), 4.5-4.65 (m, 1H),  
15 5.05-5.2 (m, 1H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.8-7.3 (m, 4H), 7.62  
(d, J=16.0Hz, 1H)

## 参考例 2

参考例 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

20 (E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - エトキシケイ皮酸エチル

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.25-1.5 (m, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.27 (q,  
J=7.1Hz, 2H), 6.35 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.61 (d,  
J=15.9Hz, 1H)

25

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸 2 - ヒドロキシエチル

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.7-4.45 (m, 14H), 6.41 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.65

(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H)

### 参考例 3

(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸

(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸イソプロピル (1.1g) のエタノール (10mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液 (5mL) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え反応液を酸性にし酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E) - 3 - イソプロポキシケイ皮酸 (914mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 4.5-4.65 (m, 1H), 6.43 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.9-7.4 (m, 4H), 7.75 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H)

### 参考例 4

参考例 3 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - エトキシケイ皮酸

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.36 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (s, 2H), 7.71 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H)

20

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ケイ皮酸

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.7-3.8 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.1-4.25 (m, 2H), 6.37 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (s, 2H), 7.70 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H)

25

4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル酢酸

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.45 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 3.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.08 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.7-6.9 (m, 3H)

## 参考例 5

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - プチル

o - プロモ安息香酸エチル (1.0g) 、ヨウ化ナトリウム (720 mg) 及び臭化ニッケル (II) (190 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (10mL) に加え、 140 °C で 4 時間攪拌した。反応液にアクリル酸 *tert* - プチル (0.7 mL) 、パラジウム (0) ビス (ジベンジリデンアセトン) (23mg) 、トリ - o - トリルホスフイン (530 mg) およびトリエチルアミン (0.67mL) を加えてさらに 140°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して錯体をろ別し希酢酸溶液で洗浄した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルを加え蒸留水で 3 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン) で分離精製することにより、 (E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - プチル (676 mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.54 (s, 9H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.35-7.65 (m, 3H), 7.94 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=15.9Hz, 1H)

## 参考例 6

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 *tert* - プチル (538 mg) をトリフルオロ酢酸 (5mL) に加え、 40°C で 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に少量のジエチルエーテルを加え超音波で処理した後ろ取し、 (E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 (339 mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.34 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.43 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.45-7.95 (m, 4H), 8.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 12.4-12.65 (br, 1H)

## 参考例 7

$\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル

3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (1.7g) 及びシアノ酢酸tert-ブチル (2.0g) のエタノール (30mL) 溶液に触媒量のピペリジンを加え、30分間加熱還流した。反応液に氷水を加え、析出物をろ取した後水洗し、 $\alpha$ -シアノ-3,

5 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル (2.23g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.52 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H),  
7.6-7.8 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)

#### 10 参考例 8

$\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸

$\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸tert-ブチル (1.01g) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (10mL) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水を加え、不溶物をろ取し、 $\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸

15 (810mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)

#### 20 参考例 9

$\beta$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸

3, 4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (5.0g) およびグリオキシル酸 (3.9g) のメタノール (60mL) 溶液に炭酸カリウム (9.7g) を加え、2日間加熱還流した。冷却後、析出物をろ取し塩化メチレンおよびジエチルエーテルで洗浄後、水 (50mL) に溶解した。水溶液をジエチルエーテルで洗浄後、クエン酸水溶液を加え酸性にした。析出物をろ取した後水洗し、 $\beta$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸 (540mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)

$\delta$  ppm : 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.6-7.8 (m, 4H)

## 参考例 1 0

(E) - 3, 4-エチレンジオキシケイ皮酸

3, 4-エチレンジオキシベンズアルデヒド (2.0 g) およびマロン酸 (1.5 g) のピリジン (20mℓ) 溶液にピペリジン (24μl) を加え、20時間加熱還流した。更にマロン酸 (7.5 g) を加え、20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を2規定水酸化ナトリウム溶液に溶解した。水溶液を塩化メチレンで洗浄後、濃塩酸を加え酸性にした。析出物をろ取し、水およびヘキサンで洗浄し、(E) - 3, 4-エチレンジオキシケイ皮酸 (1.48 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 4.2-4.4 (m, 4H), 6.37 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=16.0Hz, 1H), 12.0-12.6 (br, 1H)

## 参考例 1 1

(E) - 2 - (2-カルボキシシンナモイルアミノ) 安息香酸

(E) - 2 - (2-エトキシカルボニルシンナモイル) アミノベンズアミド (510.8mg) の酢酸 (2mℓ) 溶液に濃塩酸 (2mℓ) を加えて、100℃で5分間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール (2mℓ) および1規定水酸化ナトリウム溶液 (2mℓ) を加えて、100℃で4時間加熱した。反応液を1規定塩酸で酸性にし、析出物をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄し、(E) - 2 - (2-カルボキシシンナモイルアミノ) 安息香酸 (144mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 6.76 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-8.05 (m, 7H), 8.34 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.59 (d, J=7.5Hz, 1H), 11.40 (brs, 1H), 13.0-14.0 (br, 2H)

25

## 参考例 1 2

(E) - 4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシケイ皮酸

(E) - 3, 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシケイ皮酸 (365mg) の無水酢酸 (5mℓ) 溶液に水酸化ナトリウム (65mg) を加え、100℃で20分間加熱し

た。反応液を減圧濃縮し、残渣に2規定塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、(E)-4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシケイ皮酸(334mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 2.26(s, 3H), 3.81(s, 6H), 6.64(d, J=16.0Hz, 1H), 7.12(s, 2H),  
7.57(d, J=16.0Hz, 1H), 12.3-12.5(br, 1H)

### 参考例13

(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸

(E)-3, 5-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ケイ皮酸(292mg)のピリジン(6mL)溶液に無水酢酸(0.31mL)を加え室温で13時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン/ジエチルエーテル=1/1)で分離精製し、(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3, 5-ジメトキシケイ皮酸(60mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 2.09(s, 3H), 3.88(s, 6H), 4.2-4.4(m, 4H), 6.36(d, J=15.9Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 7.70(d, J=15.9Hz, 1H)

20

### 参考例14

2-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド

無水イサト酸(500mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に4-ジメチルアミノピリジン(37mg)および3-フェニルプロピルアミン(436mg)を加え室温で1日間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド(760mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 1.9-2.0(m, 2H), 2.65-2.8(m, 2H), 3.4-3.55(m, 2H), 5.48(brs,

2H), 5.98 (brs, 1H), 6.55-6.95 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H)

### 参考例 1 5

2-アミノ-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンズアミド  
 5 エタノール (5ml) に無水イサト酸 (1.0 g) 及び 2-(2-アミノエトキシ)  
 エタノール (645 mg) を加え、10分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = 10/1) により分離精製し、2-アミノ-N-[2-(2-ヒドロキシエ  
 トキシ)エチル]ベンズアミド (1.32 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.05-2.45 (br, 1H), 3.55-3.85 (m, 8H), 5.25-5.75 (br, 2H), 6.50-  
 6.75 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.35 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

### 参考例 1 6

15 実施例 1 5 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.66 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 2H), 5.50  
 (brs, 2H), 6.40-6.75 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.34 (dd, J=7.9,  
 20 1.5Hz, 1H)

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシブチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.40-2.00 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.72 (t, J=6.0Hz, 2H),  
 25 5.30-5.70 (br, 2H), 6.34 (brs, 1H), 6.55-6.75 (m, 2H), 7.10-7.40  
 (m, 2H)

2-アミノ-N-(2-ジメチルアミノエチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.26 (s, 6H), 2.50 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 5.54 (brs, 2H), 6.60-6.80 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.35 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H)

5 2-アミノ-N-[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]ベンズアミド

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

10  $\delta$  ppm : 2.61 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.69 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.57 (t, J=5.0Hz, 4H), 5.41 (brs, 2H), 6.6-7.35 (m, 4H), 7.40 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H)

#### 参考例 1 7

(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイルアミノ)安息香酸  
N-カルボキシメチルカルボニルアントラニル酸 (5g) および4-ジメチル  
15 アミノベンズアルデヒド (3.43g) のトルエン (50mL) 溶液にピペリジン (2.22  
mL) を加え、Dean-Stark トラップを付けて 18 時間加熱還流した。トルエンを減  
圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル  
20) で分離精製した後、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイル)アミノ安息香酸 (1.14g)を得た。

20  $^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.98 (s, 6H), 6.54 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.1  
-7.7 (m, 5H), 8.00 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.4Hz, 1H),  
11.25 (s, 1H), 13.3-13.9 (br, 1H)

25 参考例 1 8

(E)-2-(4-ジメチルアミノスチリル)-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン

(E)-2-(4-ジメチルアミノシンナモイルアミノ)安息香酸 (500mg) を無水酢酸 (10mL) に溶かし、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、(E)

) - 2 - (4-ジメチルアミノスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (480mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.04 (s, 6H), 6.56 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.65-7.85 (m, 8H), 8.19  
5 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H)

### 参考例 1 9

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2- (3, 4-ジメトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

10 4, 5-ジメトキシアントラニル酸 (435 mg) のピリジン (10mℓ) 溶液に (E)  
- 3, 4-ジメトキシケイ皮酸クロリド (500 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌  
した後、無水酢酸 (642 mg) を加え室温で 1 3 時間攪拌した。反応液を水にあけ  
攪拌した後、析出物をろ取し、(E) - 6, 7-ジメトキシ-2- (3, 4-ジ  
メトキシスチリル) - 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (635mg) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.85 (d,  
J=16.1Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.5 (m,  
3H), 7.67 (d, J=16.1Hz, 1H)

### 20 参考例 2 0

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2- (3, 4, 5-トリメトキシスチリル) - 3  
, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

25 4, 5-ジメトキシアントラニル酸 (423 mg) のピリジン (5mℓ) 溶液に (E)  
- 3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸クロリド (500 mg) を加え室温で 1 時間  
攪拌した後、無水酢酸 (510 mg) を加え室温で 1 3 時間攪拌した。反応液を水に  
あけ攪拌した後、析出物をろ取し、得られた析出物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / ジエチルエーテル = 10 / 1) で分離精  
製し、(E) - 6, 7-ジメトキシ-2- (3, 4, 5-トリメトキシスチリル)  
- 3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (562mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.68 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.75 (d, J=16.0Hz, 1H)

5

## 参考例 2 1

(E) - 2 - (2 - カルボキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

(E) - 2 - (2 - カルボキシシンナモイルアミノ) 安息香酸 (70mg) をピリジン (1mL) に溶かし、無水酢酸 (42.5  $\mu$ l) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にし、析出物をろ取した後、1 規定塩酸および水で洗浄し、(E) - 2 - (2 - カルボキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (32.6mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 6.92 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.5-8.2 (m, 8H), 8.53 (d, J=16.1Hz, 1H), 13.33 (brs, 1H)

## 参考例 2 2

参考例 1 8 ~ 2 1 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.06 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.83 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.20-7.5 (m, 3H), 7.66 (d, J=16.1Hz, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 6 - メトキシ - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.85-4.0 (m, 9H), 6.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H),  
7.1-7.2 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.9Hz,  
1H), 7.61 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H)

5 (E) - 6 - アセトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) - 3, 1  
- ベンゾオキサジン - 4 - オン

$^1$ H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.32 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.05 (d, J=16.1Hz, 1H),  
7.19 (s, 2H), 7.65-7.9 (m, 4H)

10 (E) - 8 - アセトキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシスチリル) - 3, 1  
- ベンゾオキサジン - 4 - オン

$^1$ H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

15  $\delta$  ppm : 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 6.67 (d, J=16.0Hz, 1H),  
6.83 (s, 2H), 7.45-7.6 (m, 2H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.12 (dd,  
J=7.6, 1.7Hz, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 6 - メトキシ - 3, 1 - ベンゾ  
オキサジン - 4 - オン

20  $^1$ H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.92 (s, 3H), 3.936 (s, 3H), 3.938 (s, 3H), 6.66 (d, J=16.0Hz,  
1H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.45 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.9Hz,  
1H), 7.61 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=16.0Hz, 1H)

25 参考例 2 3

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 - ヒドロキシ安息  
香酸メチル

(E) - 3, 4 - ジメトキシケイ皮酸クロリド (147 mg) および 5 - ヒドロキ  
シアントラニル酸メチル (100 mg) をピリジン (2 mL) に加え、80°Cで 5 時間

加熱した。反応液を水にあけ攪拌した後、析出物をろ取した。得られた析出物を1規定塩酸及び水で洗浄し、(E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(100mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.78 (d, J=15.5Hz, 1H),  
6.95-7.4 (m, 5H), 7.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0Hz, 1H),  
9.68 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H)

### 実施例1

(E)-2-(3-エトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物1)  
(E)-3-エトキシケイ皮酸(448mg)のトルエン(2.5mL)懸濁液に塩化チオニル(826mg)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えて、80°Cで3時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に2-アミノベンズアミド(314mg)およびピリジン(8mL)を加え、130°Cで3時間加熱還流した。反応液を水にあけ攪拌した後、析出物をろ取した。得られた析出物を1規定塩酸、飽和重層水、水及びジエチルエーテルで順次洗浄し、(E)-2-(3-エトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(458mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 1.4-1.5 (m, 3H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.48 (brs, 1H), 6.59 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.8 (m, 9H), 8.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.86 (brs, 1H)

### 実施例2

(E)-2-(3-イソプロポキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物2)

(E)-3-イソプロポキシケイ皮酸(500mg)のトルエン(5mL)懸濁液に塩化チオニル(3mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、80°Cで30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(10mL)に溶かし、氷冷下2-アミノベンズアミド(693mg)を加え室温で5分間攪拌し

た。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E) - 2 - (3 - イソプロポキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (738 mg) を得た。

5  $^1\text{H}$  - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.28 (d, J=6.0Hz, 6H), 4.65-4.8 (m, 1H), 6.83 (d, J=15.6Hz, 1H),  
6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H),  
11.85 (s, 1H)

10 実施例 3

(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3)

(E) - 2 - エトキシカルボニルケイ皮酸 (295 mg) のトルエン (2 mL) 溶液に塩化チオニル (195  $\mu$ l) および N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、  
15 50°Cで 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、氷冷下で 2 - アミノベンズアミド (456 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に滴下した。室温で 5 分間攪拌した後、析出した塩をろ別して、溶媒を減圧留去した。残渣を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム溶液、蒸留水およびジエチルエーテルで順次洗浄し、(E) - 2 - (2 - エトキシカルボニルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (418 mg) を得た。

20  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.42 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.3-6.4 (br, 2H),  
6.46 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.7 (m, 6H), 7.95 (dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H),  
8.44 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.82 (dd, J=8.7, 1.1Hz, 1H), 11.52  
25 (s, 1H)

実施例 4

実施例 1 ~ 3 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物

4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.71 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.95-7.9  
 (m, 8H), 8.28 (brs, 1H), 8.59 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 11.80  
 (s, 1H)

5

(E)-2-(2,3-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物  
 5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10 δ ppm : 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.77 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.0-7.9  
 (m, 8H), 8.31 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.98  
 (s, 1H)

(E)-2-(3-ベンジルオキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物  
 15 6)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 5.17 (s, 2H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.9 (m, 14H), 8.31  
 (brs, 1H), 8.5-8.65 (m, 1H), 11.88 (s, 1H)

20 (E)-2-(3-ブトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物7)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H) 4.03 (t, J=6.5Hz, 2H),  
 6.85 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57  
 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.85 (s, 1H)

25

(E)-2-(4-メトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物8)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.80 (s, 3H), 6.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.27  
 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.84 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-エトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 9)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H), 4.08 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.63 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.85 (m, 9H) 8.27 (brs, 1H), 8.5-8.7 (m, 1H), 11.84 (s, 1H)

5

(E) - 2 - (3-シクロヘキシルメトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 10)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10 δ ppm : 0.8-2.0 (m, 11H), 3.84 (d, J=6.1Hz, 2H), 6.5-8.1 (m, 10H), 8.32 (brs, 1H), 8.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 11.85 (s, 1H)

(E) - 2 - (3-メトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 11)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

15 δ ppm : 3.81 (s, 3H), 6.84 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 11.87 (s, 1H)

(E) - 2 - (2, 4-ジメトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 12)

20 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.2-6.2 (br, 2H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.61 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H), 7.95 (d, J=15.7Hz, 1H), 8.8-8.9 (m, 1H), 11.29(brs, 1H)

25

(E) - 2 - (2, 5-ジメトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 13)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.82 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-8.6 (m,

10H), 11.86 (s, 1H)

(E) - 2 - (3-ニトロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 4)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

5 δ ppm : 7.0-8.7 (m, 12H), 11.89 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-メチルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 5)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10 δ ppm : 2.33 (s, 3H), 6.73 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-7.9 (m, 9H), 8.29(brs, 1H), 8.57 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.89 (s, 1H)

(E) - 2 - (3-エトキシ-4-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド  
(化合物 1 6)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

15 δ ppm : 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.70 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-7.9 (m, 8H), 8.29 (brs, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.78 (s, 1H)

(E) - 2 - (4-エトキシ-3-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド  
(化合物 1 7)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

20 δ ppm : 1.33 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.71 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-8.4 (m, 9H), 8.59 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.80 (s, 1H)

25

(E) - 2 - (4-シアノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 1 8)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 7.03 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-8.4 (m, 10H), 8.57 (dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.95 (s, 1H)

(E) - N - プチル - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 19)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.3-1.8 (m, 4H), 3.46 (td, J=7.1, 5.7Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.28 (brs, 1H), 6.48 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 7.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.75 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 11.30 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (3 - フェニルプロピル) ベンズアミド (化合物 20)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.95-2.05 (m, 2H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.28 (brs, 1H), 6.47 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.55 (m, 11H), 7.67 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-8.8 (m, 1H), 11.29 (s, 1H)

(E) - 2 - (2 - エトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 21)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.50 (t, J=6.9Hz, 3H), 4.12 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.26 (brs, 1H), 6.73 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.8-7.8 (m, 8H), 8.03 (d, J=15.7Hz, 1H), 8.79 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 11.71 (s, 1H)

(E) - 2 - (3 - クロロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 22)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 6.95 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-8.6 (m, 11H), 11.88 (s, 1H)

(E) - 2 - (3 - フルオロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 23)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 6.93 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-7.95 (m, 9H), 8.32 (brs, 1H), 8.58

(dd,  $J=8.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 11.91 (s, 1H)

(E) - 2 - (2-メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 4)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

5  $\delta$  ppm : 3.88 (s, 3H), 6.76 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H), 6.9-7.9 (m, 9H) 8.30 (brs, 1H), 8.58 (dd,  $J=8.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 11.92 (s, 1H)

(E) - 2 - (2, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 5)

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.68 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (s, 1H), 7.0-7.9 (m, 6H), 8.28 (brs, 1H), 8.58 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.75 (s, 1H)

15 (E) - 2 - (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 6)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.83 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (s, 2H), 7.1-8.7 (m, 7H), 11.80 (s, 1H)

20

(E) - 2 - シンナモイルアミノベンズアミド (化合物 2 7)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 6.80 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H), 7.1-7.9 (m, 10H), 8.28 (brs, 1H), 8.57 (dd,  $J=8.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 11.91 (s, 1H)

25

(E) - 2 - (4-クロロシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2 8)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 6.85 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.0-7.9 (m, 9H), 8.28 (brs, 1H), 8.57 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 11.90 (s, 1H)

(E) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 29)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.98 (s, 3H), 6.09 (brs, 1H), 6.58 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.9-8.2 (m, 8H)

5

(E) - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 30)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10 δ ppm : 6.20 (s, 2H), 6.80 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.2-8.0 (m, 7H), 8.39 (brs, 1H), 8.70 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)

(E) - 2 - (2, 3, 4 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 31)

15 <sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.68 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05-8.4 (m, 7H), 8.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.93 (s, 1H)

20

(E) - 2 - (3, 5 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 32)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

25 δ ppm : 3.80 (s, 6H), 6.45-7.9 (m, 9H), 8.30 (brs, 1H), 8.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 11.83 (s, 1H)

(E) - 2 - (4 - アセチルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 33)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.60 (s, 3H), 6.96 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.85 (m, 5H), 7.87

(d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.28 (brs, 1H), 8.57  
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)

5 (E) - 2 - (4-メチルスルホニルシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 4)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.24 (s, 3H), 7.01 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.85 (m, 5H), 7.95  
(d, J=8.6Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.28 (brs, 1H), 8.56  
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)

10

(E) - 2 - (3, 5-ジメトキシ-4-エトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 5)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

15 δ ppm: 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.45  
-6.45 (br, 2H), 6.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.05-7.6  
(m, 3H), 7.65 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.82 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H),  
11.44 (s, 1H)

20

2 - (3-フェニルプロピオロイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 6)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 7.1-8.5 (m, 11H), 12.39 (brs, 1H)

25

(E) - 2 - (2, 4, 6-トリメトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 3 7)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 6.31 (s, 2H), 6.78 (d, J=15.8Hz, 1H),  
7.05-7.85 (m, 4H), 7.91 (d, J=15.8Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.60  
(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.86 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - エチレンジオキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 38)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 4.2-4.4 (m, 4H), 6.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H),  
5 7.1-7.9 (m, 7H), 8.29 (brs, 1H), 8.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.81  
(s, 1H)

### 実施例 5

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (化合物 39)

2 - アミノ - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (500mg) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、トリエチルアミン (370μL) 次いで (E) - 3, 4 - ジメトキシケイ皮酸クロリド (600 mg) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下で濃縮した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で分離精製し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (416 mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.28 (s, 6H), 2.55 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.92  
(s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.49 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz,  
1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.69 (d, J=15.5Hz,  
1H), 8.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.48 (s, 1H)

### 実施例 6

実施例 5 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 40)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.49 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.29 (s, 6H), 2.55 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H),  
 3.45-3.6 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.49 (d,  
 $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.6 (m, 6H), 7.68 (d,  
 $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 8.79 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 11.47 (s, 1H)

5

(E) -N- (2-ジメチルアミノエチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシ  
 シンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.29 (s, 6H), 2.56 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.88 (s,  
 10 3H), 3.92 (s, 6H), 6.53 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (s, 2H), 7.05-  
 7.6 (m, 4H), 7.65 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 8.78 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.51  
 (s, 1H)

(E) -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) -N- [2- (2-ヒ  
 15 ドロキシエトキシ) エチル] ベンズアミド (化合物 4 2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.05-3.15 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H),  
 6.43 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.05 (m, 1H),  
 7.12 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=8.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.50 (m,  
 20 3H), 7.69 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.15 (s, 1H)

(E) -N- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -2- (3, 4, 5-  
 トトリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 3)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.90-3.00 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H),  
 6.48 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.25-  
 7.55 (m, 3H), 7.66 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 11.21  
 (s, 1H)

(E) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) - N - [2 -  
(2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンズアミド (化合物 4 4)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.85-3.00 (br, 1H), 3.60-3.85 (m, 8H),  
5 3.95(s, 3H), 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.43 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87  
(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95-7.5 (m, 6H), 7.68 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.59  
(d, J=8.3Hz, 1H), 11.16 (s, 1H)

10 (E) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシン  
ナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 5)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.37 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 11H),  
6.50 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.00-  
7.15 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.65 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-  
15 8.75 (m, 1H), 11.26 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキ  
シエチル) ベンズアミド (化合物 4 6)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

20  $\delta$  ppm : 2.40-2.65 (br, 1H), 3.60-3.95 (m, 7H), 3.96 (s, 3H), 6.45 (d,  
J=15.5Hz, 1H), 6.80-7.20 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.68 (d,  
J=15.5Hz, 1H), 8.6-8.75 (m, 1H), 11.20 (s, 1H)

25 (E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (4 - ヒドロキ  
シブチル) ベンズアミド (化合物 4 7)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.40-1.70 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H),  
4.40 (t, J=5.1Hz, 1H), 6.75 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz,  
1H), 7.10-7.60 (m, 5H), 7.75 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.55 (dd,

$J=8.4, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.70\text{--}8.80 (\text{m}, 1\text{H}), 11.49 (\text{s}, 1\text{H})$

(E) -N- (4-ヒドロキシブチル) -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 4 8)

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.40-1.70 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 6H),  
4.41 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 2H), 7.10-  
7.60 (m, 3H), 7.75 (dd,  $J=7.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (dd,  $J=8.4, 1.0$   
 $\text{Hz}$ , 1H), 8.70-8.85 (m, 1H), 11.52 (s, 1H)

10

(E) -2- (3-エトキシ-4-メトキシシンナモイルアミノ) -N- (2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド (化合物 4 9)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

15  $\delta$  ppm : 1.52 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.44 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.70 (m, 2H),  
3.80-4.00 (m, 5H), 4.17 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.44 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H),  
6.80-7.20 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H),  
8.65-8.75 (m, 1H), 11.20 (s, 1H)

20 (E) -N- [2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル] -2- (3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 0)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

25  $\delta$  ppm : 2.45-3.65 (m, 12H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.46 (d,  $J=15.5$   
 $\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.45 (m, 4H), 7.54 (dd,  
 $J=7.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H),  
8.47 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.11 (s, 1H)

(E) -N- [2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル] -2- (3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.56 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 2.69 (t,  $J=5.1$ Hz, 2H), 3.45-3.65 (m, 6H),  
 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 6.51 (d,  $J=15.5$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H),  
 6.95-7.5 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=15.5$ Hz,  
 1H), 8.04 (t,  $J=5.3$ Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 11.18  
 (s, 1H)

5

## 実施例 7

2-( $\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (化合物 5 2)

10  $\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシケイ皮酸 (200mg) のトルエン (3mL) 溶液に氷冷下オキザリルクロリド (0.44mL) と触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を室温下に減圧濃縮し、残渣に2-アミノベンズアミド (120mg) およびピリジン (3mL) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、析出物をろ取した後、クエン酸水溶液、水及びジエチルエーテルで順次洗浄し、2-( $\alpha$ -シアノ-3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (170mg) を得た。

15

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

20

$\delta$  ppm : 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.1-8.0 (m, 7H), 8.33 (s, 1H), 8.39  
 (brs, 1H), 8.57 (dd,  $J=8.4, 0.9$ Hz, 1H), 12.86 (s, 1H)

実施例 8

実施例 7と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-( $\beta$ -シアノ-3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (化合物 5 3)

25

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.4-5.8 (br, 1H), 6.1-6.5 (br, 1H),  
 6.9-7.7 (m, 7H), 8.90 (dd,  $J=8.9, 1.1$ Hz, 1H), 11.76 (s, 1H)

## 実施例 9

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド (化合物 5 4)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン (100mg) およびジメチルアミン塩酸塩 (80mg) にピリジン (1mL) およびトリエチルアミン (0.13mL) を加え、115°Cで18時間加熱した。反応液に2規定塩酸を加え酸性溶液とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド (95mg)を得た。

10 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.0-3.25 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.8 (m, 7H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H)

#### 実施例 1 0

15 (E) - 2 - (4 - ジメチルアミノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 5)

(E) - 2 - (4 - ジメチルアミノスチリル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オンをメタノール (5mL) および塩化メチレン (5mL) の混合溶媒に溶かし、28%アンモニア水 (2mL) を加え50°Cで10分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を塩化メチレンで洗浄し、(E) - 2 - (4 - ジメチルアミノシンナモイルアミノ) ベンズアミド (24mg)を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.98 (s, 6H), 6.46 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.05-7.6 (m, 5H), 7.70 (brs, 1H), 7.80 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 11.79 (s, 1H)

#### 実施例 1 1

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (化合物 5 6)

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4-ジメトキシスチリル)-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に2-アミノエタノール (50mg) を加え室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に塩化メチレンおよびジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、(E) - 4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド (87mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.3-3.45 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H),  
 10 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.80 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.71 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 3H), 7.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (t, J=5.5Hz, 1H), 11.96 (s, 1H)

#### 実施例 1 2

15 (E) - 4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (化合物 5 7)

(E) - 6, 7-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル)-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン (562 mg) を28%アンモニア水 (50mL) に加え、室温で7時間攪拌した。析出物をろ取し、水、塩化メチレン/メタノールの混合溶媒及び塩化メチレンで順次洗浄し、(E) - 4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド (302 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.70 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 12H), 6.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45-7.65 (m, 2H), 8.21 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.24 (s, 1H)

#### 実施例 1 3

実施例 9～12と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - メチルベンズアミド (化合物 5 8)

<sup>1</sup>H - N M R (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.03 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.38 (brs, 1H), 6.49 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.6 (m, 6H), 7.69 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.30 (s, 1H)

(E) - N - シクロヘキシルメチル - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 5 9)

<sup>1</sup>H - N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 0.8-1.8 (m, 11H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.74 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 7H), 8.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 11.44 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド (化合物 6 0)

<sup>1</sup>H - N M R (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.68 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.85-7.85 (m, 7H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

20

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (化合物 6 1)

<sup>1</sup>H - N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.7-4.9 (m, 1H), 6.70 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.4 (m, 3H), 7.51 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.6-8.75 (m, 1H), 11.95 (s, 1H)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ヒドロキ

シエチル) - 5 - メトキシベンズアミド (化合物 6 2)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.2-3.6 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.80 (t, J=5.7Hz, 1H), 6.73 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H),  
5 7.05-7.45 (m, 4H), 7.50 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.35-8.8 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)

(E) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 6 3)

10 <sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.79 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.85-7.2 (m, 4H), 7.48 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 8.15(brs, 1H), 8.29 (d, J=8.9Hz, 1H), 9.53 (brs, 1H), 11.14 (s, 1H)

15 (E) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 6 4)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.9-7.6 (m, 8H), 7.90 (brs, 1H), 9.80-9.95 (br, 1H), 10.50-10.65 (br, 1H)

20

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド (化合物 6 5)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H),  
25 4.05 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.67 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.1-7.65 (m, 5H), 8.22 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)

(E) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ)

## ベンズアミド(化合物6 6)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.65-4.05 (m, 12H), 6.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.7 (m, 5H), 8.15-8.25 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)

5

## (E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)-5-メトキシベンズアミド(化合物6 7)

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)

10 δ ppm: 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-7.4 (m, 4H), 7.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.54 (d, J=9.1Hz, 1H)

## 実施例1 4

15 (E)-2-(2-カルボキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物6 8)

(E)-2-(2-カルボキシスチリル)-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン(20mg)を氷冷下28%アンモニア水(1mL)に加え10分間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酸性にし、析出物をろ取した後水洗し、(E)-2-(2-カルボキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(21mg)を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 6.69 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.45-7.95 (m, 8H), 8.25-8.40 (m, 2H), 8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.95 (s, 1H), 13.24 (brs, 1H)

25

## 実施例1 5

(E)-2-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物6 9)

(E)-4-アセトキシ-3,5-ジメトキシケイ皮酸(70mg)のトルエン(1mL)溶液に塩化チオニル(38μl)およびN,N-ジメチルホルムアミド1滴

を加え、80°Cで30分間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣にピリジン(1mL)および2-アミノベンズアミド(43mg)を加え、115°Cで10分間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で分離精製し、得られた(E)-2-(4-アセトキシ-3,5-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミドにメタノール(1mL)および炭酸カリウム(36mg)を加えて室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後残渣を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で分離精製し、(E)-2-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(7mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.84 (s, 6H), 6.71 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.1-7.85 (m, 5H), 8.32 (brs, 1H), 8.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.90 (brs, 1H), 11.78 (s, 1H)

### 実施例16

2-(3,5-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シンナモイルアミノ)ベンズアミド(化合物70)

(E)-4-(2-アセトキシエトキシ)-3,5-ジメトキシケイ皮酸(57mg)のトルエン(1mL)溶液に塩化チオニル(40μl)及び触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え80°Cで1時間加熱した後、溶媒を減圧留去した。残渣にピリジン(1mL)および2-アミノベンズアミド(25mg)を加えて130°Cで2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール(0.5mL)に溶かし、炭酸カリウム(17mg)を加え、室温で1時間攪拌した後、1規定塩酸(0.5mL)を加え、溶媒を減圧留去した。残渣を水及びジエチルエーテルで洗浄後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/ジエチルエーテル

／メタノール=10/10/1)で分離精製し、2-[3,5-ジメトキシ-4-（2-ヒドロキシエトキシ）シンナモイルアミノ]ベンズアミド(5mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 400MHz)

δ ppm: 3.7-3.85 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 4.1-4.25 (m, 2H), 6.57 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 2H), 7.61 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.69 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H)

### 実施例17

2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ベンズアミド(化合物71)  
(E)-2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミド(300mg)及び10%パラジウム炭素(30mg)にメタノール(10mL)を加え、水素気流下室温常圧下に18時間反応させた。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ベンズアミド(289mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 2.70 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.01 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.4-6.3 (br, 2H), 6.7-7.55 (m, 6H), 8.64 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.11 (s, 1H)

### 実施例18

実施例17と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ベンズアミド(化合物72)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 2.69 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.01 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.4-6.5 (br, 2H), 6.75-7.6 (m, 7H), 8.65 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.12 (s, 1H)

2 - [3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ベンズアミド (化合物 7 3)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 2.6-2.95 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 6.57 (s, 2H), 7.0-7.95 (m, 4H), 8.25 (brs, 1H), 8.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 11.70 (s, 1H)

### 実施例 1 9

2 - (3 - エトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 7 4)

3 - エトキシフェニル酢酸 (500mg) に塩化チオニル (5mL) 及び N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80°Cで30分間攪拌した。反応液にトルエンを加え減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、氷冷下 2 - アミノベンズアミド (830 mg) を加え室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和重層水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2 - (3 - エトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (780 mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.01 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.7-7.8 (m, 8H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.74 (s, 1H)

### 実施例 2 0

2 - (4 - クロロフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 7 5)

4 - クロロフェニル酢酸 (500 mg) のトルエン (5mL) 懸濁液に塩化チオニル (3mL) および N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80°Cで30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、氷冷下 2 - アミノベンズアミド (840 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2 - (4 - クロロフェニル

アセチルアミノ)ベンズアミド (807 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.72 (s, 2H), 7.0-7.85 (m, 8H), 8.23 (brs, 1H), 8.42 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.72 (s, 1H)

5

### 実施例 2 1

実施例 1 9～2 0と同様の方法で以下の化合物を合成した。

2 - (3, 4-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 7 6)

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9-6.3 (br, 2H), 6.8-7.1 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 8.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

15

2 - (4-エトキシフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 7 7)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.99 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.0-7.8 (m, 6H), 8.22 (brs, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.71 (s, 1H)

20

2 - (2-メトキシフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 7 8)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.75 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.2-6.4 (br, 2H), 6.8-7.6 (m, 7H), 8.5-8.7 (m, 1H), 10.87 (brs, 1H)

25

2 - (2, 5-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)ベンズアミド (化合物 7 9)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.3-6.3 (br, 2H),

6.8-7.55 (m, 6H), 8.61 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 10.90 (brs, 1H)

2 - (3-メトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 0)

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

5 δ ppm : 3.71 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.7-6.5 (br, 2H), 6.8-7.6 (m, 7H),  
8.63 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.18 (brs, 1H)

2 - (3, 5-ジメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 1  
)

10 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.67 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 5.6-6.3 (br, 2H), 6.40 (t, J=2.2Hz,  
1H), 6.54 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.0-7.55 (m, 3H), 8.6-8.7 (m, 1H),  
11.19 (brs, 1H)

15 2 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 2)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

20 δ ppm : 3.62 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.67 (s, 2H), 7.0-7.8  
(m, 4H), 8.21 (brs, 1H), 8.43 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 11.63 (s,  
1H)

2 - (2-クロロフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 3)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

25 δ ppm : 3.85 (s, 2H), 7.0-7.85 (m, 8H), 8.21 (brs, 1H), 8.46 (dd, J=8.4,  
0.9Hz, 1H), 11.74 (s, 1H)

2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 4)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.60 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.7-8.5 (m, 9H), 11.67 (s, 1H)

2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニルアセチルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 5)

5  $^1$ H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.08 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.2-7.7 (m, 8H), 8.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 11.20 (s, 1H)

10 実施例 2 2

2 - (3 - エトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 6)

3 - エトキシ安息香酸 (600 mg) に塩化チオニル (6 mL) 及び N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、80°C で 30 分間攪拌した。反応液にトルエンを加え減圧濃縮し、残渣を氷冷下ピリジン (6 mL) に溶かし 2 - アミノベンズアミド (5 40mg) を加え 80°C で 10 分間攪拌した後、更に 130°C で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸、飽和重層水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、2 - (3 - エトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (917 mg) を得た。

$^1$ H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

20  $\delta$  ppm : 1.87 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.1-8.05 (m, 8H), 8.43 (brs, 1H), 8.70 (dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 12.96 (s, 1H)

実施例 2 3

実施例 2 2 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

25 2 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 7)

$^1$ H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 3.83 (s, 6H), 6.76 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.15-8.0 (m, 4H), 8.43 (brs, 1H), 8.69 (dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 12.96 (s, 1H)

2 - (3, 4 -ジメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 8)

<sup>1</sup>H - N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)

δ ppm : 3.85 (s, 6H), 7.1-8.5 (m, 8H), 8.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 12.90  
5 (s, 1H)

2 - (3, 4, 5 -トリメトキシベンゾイルアミノ) ベンズアミド (化合物 8 9)

<sup>1</sup>H - N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

10 δ ppm : 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.1-8.05 (m, 6H), 8.45 (brs, 1H),  
8.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 13.04 (s, 1H)

#### 実施例 2 4

(E) - 2 - (3, 4 -ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 -ヒドロキシベン  
15 ズアミド (化合物 9 0)

(E) - 2 - (3, 4 -ジメトキシシンナモイルアミノ) - 5 -ヒドロキシ安  
息香酸メチル (100 mg) の飽和アンモニアメタノール溶液 (25mℓ) にシアノ化ナ  
トリウム (1.4 mg) を加え、封管中 40 °C で 2 日間加熱した。溶媒を減圧留去し  
た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/  
20 メタノール = 10 / 1) により分離精製し、(E) - 2 - (3, 4 -ジメトキシ  
シンナモイルアミノ) - 5 -ヒドロキシベンズアミド (28mg) を得た。

<sup>1</sup>H - N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm : 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.85-7.25  
25 (m, 4H), 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.57(brs,  
1H), 8.12 (brs, 1H), 8.27 (d, J=9.0Hz, 1H), 9.4-9.65 (br, 1H),  
11.11 (s, 1H)

#### 実施例 2 5

(E) - 2 - (3, 4 -ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 -ジメチル

## アミノエチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 1)

(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド (100mg) をエタノール (1mL) に溶かし、1 規定塩酸 (1mL) を加え室温で 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシシンナモイルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) ベンズアミド塩酸塩 (109mg) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 8H),  
 6.48 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H),  
 7.45-7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=15.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.0, 1.3  
 Hz, 1H), 8.70-8.80 (m, 1H), 8.98 (t, J=5.6Hz, 1H), 11.60 (s, 1H),  
 12.10-12.25 (br, 1H)

## 実施例 2 6

15 実施例 2 5 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 2)

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.2-3.75 (m,  
 20 4H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.74 (d, J=15.5Hz, 1H),  
 6.9-9.1 (m, 9H), 9.95-10.15 (br, 1H), 11.27 (s, 1H)

(E) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシシンナモイルアミノ) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 9 3)

25 <sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm : 2.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.15-3.75 (m, 7H), 3.84 (s, 6H), 6.86  
 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.25 (m, 3H), 7.5-9.15 (m, 5H), 10.05-  
 10.25 (br, 1H), 11.30 (s, 1H)

## 実施例 27

## 血管平滑筋細胞増殖抑制試験

自然発症高血圧ラット (S H R) 胸部大動脈血管平滑筋細胞を explant 法にて分離し、96 ウエルプレートに 5000 細胞／ウェルずつ加え、37°C、  
 5 95% 空気、5% 炭酸ガスの条件下、10% ウシ胎児血清含有 D M E M 培養液中  
 で 3 日間培養した。3 日後に各ウェルの培養液を被験化合物を含有させた D M E  
 M 培養液に交換し、トリチウム標識したチミジンを加え、24 時間培養した。培  
 養後、D N A 分画に取り込まれた放射活性を測定し、細胞増殖活性の指標とした  
 。なお、被験化合物の増殖抑制活性は無処置群に対し、50% 阻害を示す濃度 (10  
 I C<sub>50</sub>) で表した。その結果は以下の表の通りである。

化合物	50% 阻害活性濃度 (I C <sub>50</sub> , $\mu$ M)
1	2
2	14
3	46
4	27
5	5
6	9
7	86
9	5
11	9
12	3
13	3
16	5
17	5
19	5
20	7
21	30

化合物	50%阻害活性濃度( $IC_{50}$ , $\mu M$ )
2 2	3 0
2 3	3 9
2 4	8
2 5	6
2 6	7
3 0	9
3 1	5 4
3 2	8 0
3 3	7 8
3 5	6 1
3 7	1 0 0
3 8	5 8
3 9	5 5
4 2	6 9
4 3	4 4
4 4	5 8
4 5	3 4
4 6	5 8
4 7	6 0
4 8	4 2
4 9	4 2
5 0	7 1
5 1	2 8
5 2	1 1 7
5 3	5 6
5 5	6 5
5 6	4 4

化合物	50%阻害活性濃度( $IC_{50}$ , $\mu M$ )
5 7	9
5 8	1 5
5 9	4
6 0	3 6
6 1	4 5
6 2	8 9
6 3	4 6
6 4	9 6
6 5	1 2
6 6	1 3
6 7	5 7
6 9	5 5
7 0	3 4
7 1	5 4
7 2	7 1
7 4	4 2
7 6	3 8
7 8	8 7
7 9	7 8
8 0	4 5
8 1	1 0 9
8 2	8 5
8 3	8 1
8 5	1 1 4
8 6	4 4
8 7	6
8 8	3 3

5

化合物	50%阻害活性濃度( $IC_{50}$ , $\mu M$ )
89	59
90	89
91	64
92	59
93	48
トランニラスト	231

10

## 実施例 2 8

## 新生内膜形成抑制試験

15

生体位における被験化合物の評価はマウス血栓誘発股動脈新生内膜形成モデルを用いた。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁させ、3週間1日1回経口投与した。最終投与後、組織固定を行い、股動脈を摘出した。摘出組織の連続切片を作製し、血栓形成により誘発、形成された新生内膜部の面積を測定した。なお、被験化合物の新生内膜形成抑制活性は無処置群に對し、50%阻害を示す用量( $ID_{50}$ )で表した。その結果は以下の表の通りである。

20

化合物	50%阻害用量( $ID_{50}$ , mg/kg)
4	1
17	1
トランニラスト	100

25

## 実施例 2 9

## 急性毒性試験

雄性ICR系マウスを4時間絶食し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁した2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)ベンズアミドを300、1000、2000 mg/kg経口投与し、死亡の有無を検討した

ところ、2000mg/kg投与群においても死亡例は認められず、特に異常も発生しなかった。

#### 処方例 1

##### 5 細粒

主薬	100mg
乳糖	600mg
トウモロコシ澱粉	265mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
10 ステアリン酸カルシウム	5mg

(合計1000mg)

#### 処方例 2

##### カプセル

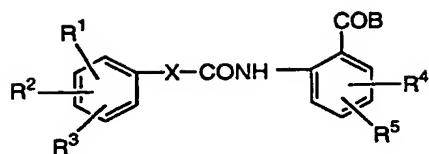
主薬	100mg
15 結晶セルロース	50mg
カルメロースカルシウム	13mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸カルシウム	3mg

(合計170mg)

## 請求の範囲

## 1. 一般式

5

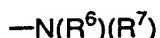


10

15

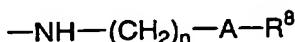
[式中の R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、B は一般式

20



(式中の R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式

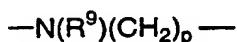
25



[式中の A は単結合、一般式



(式中のmは2～6の整数である)で表される基または一般式

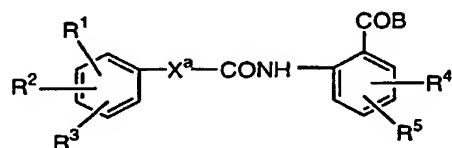


5 (式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である)で表される基であり、R<sup>9</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である]で表される基またはヒドロキシアミノ基である]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

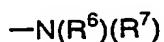
10

## 2. 一般式

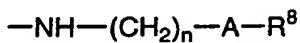
15



〔式中のR<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X<sup>a</sup>はビニレン基またはメチレン基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



(式中のR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である)で表される基、一般式



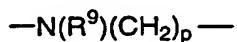
5

〔式中のAは単結合、一般式



10

(式中のmは2~6の整数である)で表される基または一般式



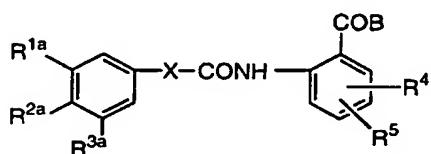
15

(式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2~6の整数である)で表される基であり、R<sup>6</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2~6の整数である]で表される基またはヒドロキシアミノ基である]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

20

### 3. 一般式

25



〔式中のR<sup>1a</sup>は水素原子または低級アルコキシ基であり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ低級アルコキシ基であり、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結

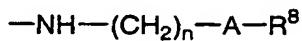
合であり、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



5

(式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式

10

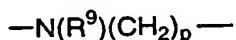


〔式中のAは単結合、一般式



15

(式中のmは2～6の整数である) で表される基または一般式

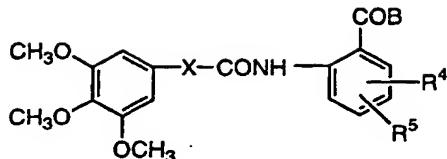


20

(式中のR<sup>9</sup> は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である) で表される基であり、R<sup>8</sup> は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

25

## 4. 一般式



5

〔式中のXはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式

10



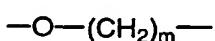
〔式中のR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である〕で表される基、一般式

15

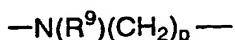


〔式中のAは単結合、一般式

20



〔式中のmは2～6の整数である〕で表される基または一般式

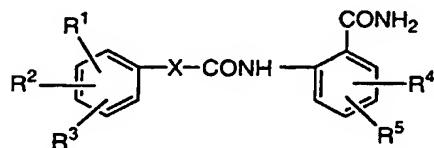


25

〔式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である〕で表される基であり、R<sup>8</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である

] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 3 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

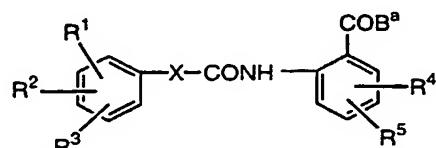
5 5. 一般式



10 (式中の R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である) で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 1 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

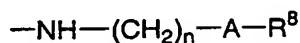
6. 一般式

25



(式中の R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコ

キシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、  
10 B<sup>6</sup> は一般式



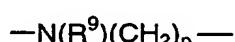
〔式中のAは単結合、一般式

15



〔式中のmは2～6の整数である〕で表される基または一般式

20



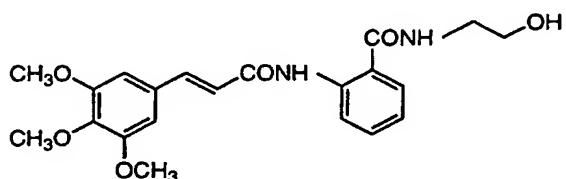
〔式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である〕で表される基であり、R<sup>8</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である〕で表される基である〕で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項1記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。  
25

## 7. 式



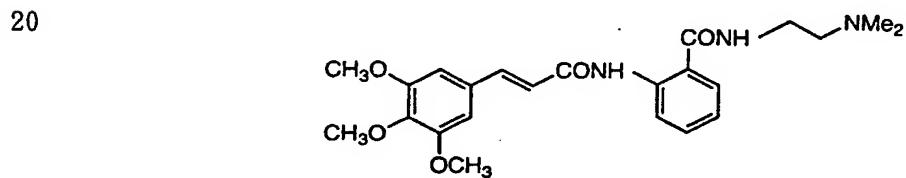
で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有する請求項 2、4 または 5 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

## 10 8. 式



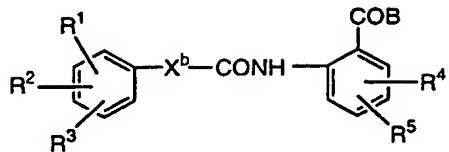
15 で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有する請求項 2、4 または 6 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

## 9. 式



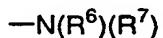
で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 2、4 または 6 記載の血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療剤。

## 10. 一般式

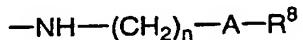


5

〔式中のR<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X<sup>b</sup>はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



〔式中のR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である〕で表される基、一般式



〔式中のAは単結合、一般式

25

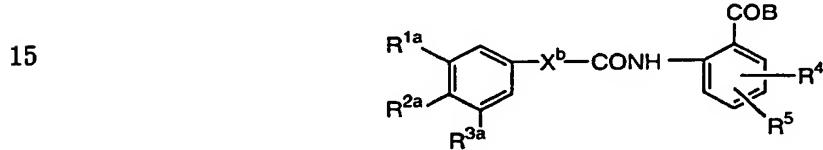


〔式中のmは2～6の整数である〕で表される基または一般式

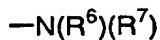


(式中の  $\text{R}^9$  は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、  
 5  $p$  は 2 ~ 6 の整数である) で表される基であり、 $\text{R}^9$  は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 $n$  は 2 ~ 6 の整数である  
 ] で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$   
 10 が同時に水素原子である場合は、 $\text{X}^b$  がメチレン基かつ  $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が水素原  
 子ではなく、また、 $\text{X}^b$  がビニレン基、 $n$  が 2 または 3、 $\text{A}$  が単結合かつ  $\text{R}^8$  が  
 ノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

## 11. 一般式

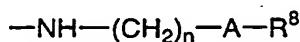


[式中の  $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$  および  $\text{R}^{3a}$  は同じでも異なっていてもよく、それぞれ低級アルコキシ基であり、 $\text{X}^b$  はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 $\text{B}$  は一般式  
 20



25

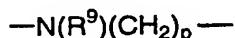
(式中の  $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



〔式中の A は単結合、一般式



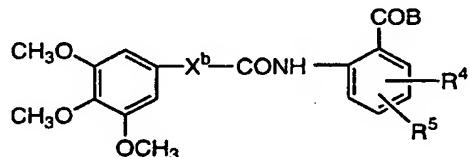
5 (式中の m は 2 ~ 6 の整数である) で表される基または一般式



10 (式中の R<sup>9</sup> は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ~ 6 の整数である) で表される基であり、 R<sup>9</sup> は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ~ 6 の整数である] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

15

12. 一般式



20

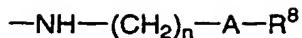
〔式中の X<sup>b</sup> はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、 R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 B は一般式

25



(式中の R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される

## 一般式



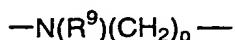
〔式中の A は単結合、一般式

5



〔式中の m は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基または一般式

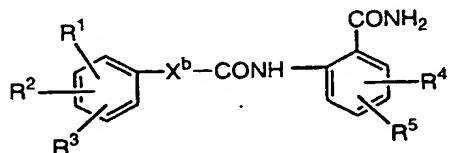
10



〔式中の R<sup>9</sup> は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基であり、 R<sup>8</sup> は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される請求項 11 記載の 2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

## 13. 一般式

20

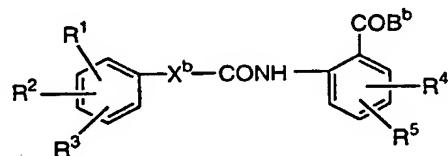


〔式中の R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、 R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一

緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X<sup>b</sup> はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、R<sup>1</sup> 及びR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、但し、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> のうち1つが水素原子である場合、他方は同時に水素原子またはメトキシ基ではない) で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

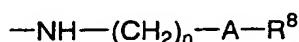
## 14. 一般式

10



〔式中のR<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、X<sup>b</sup> はシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基またはメチレン基であり、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、B<sup>b</sup> は一般式

25



〔式中のAは単結合、一般式



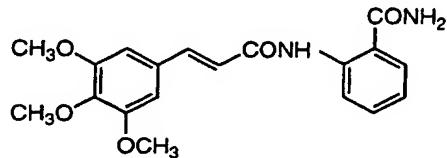
(式中のmは2～6の整数である)で表される基または一般式



5 (式中のR<sup>9</sup>は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、pは2～6の整数である)で表される基であり、R<sup>8</sup>は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である]で表される基またはヒドロキシアミノ基であり、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同時に水素原子であり、X<sup>b</sup>がビニレン基である場合は、nが2または3、Aが単結合かつR<sup>8</sup>がジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基ではない]で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩。

15. 式

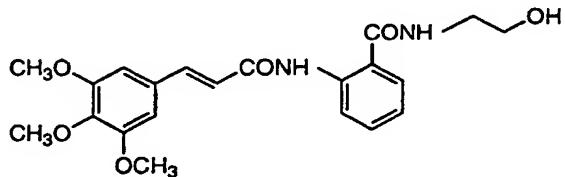
15



20 で表される請求項12または13記載の2-アシルアミノベンズアミド誘導体。

16. 式

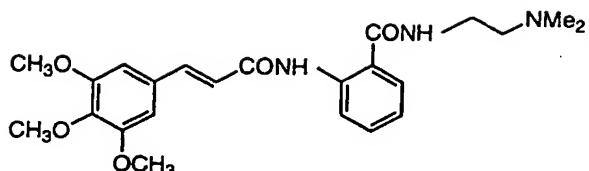
25



で表される請求項12または14記載の2-アシルアミノベンズアミド誘導体。

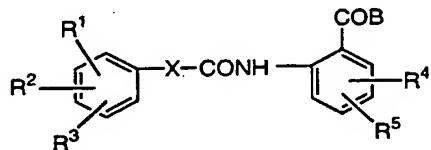
## 17. 式

5



## 18. 一般式

10

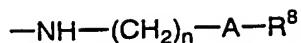


〔式中のR<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒にになって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式

25



〔式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である〕で表される基、一般式

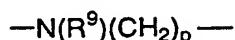


〔式中の A は単結合、一般式

5



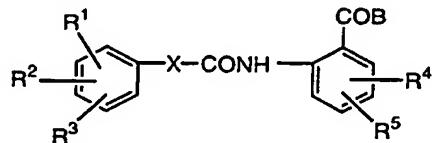
〔式中の m は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基または一般式



10

〔式中の R<sup>9</sup> は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、 p は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基であり、 R<sup>8</sup> は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 n は 2 ~ 6 の整数である〕で表される基またはヒドロキシアミノ基である〕で表される 2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療方法。

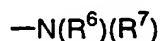
19. 血管内膜細胞過剰増殖に起因する疾患の予防および治療用の製剤の製造のための、一般式



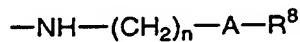
25

〔式中の R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル

基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または5 単結合であり、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、B は一般式



10 (式中のR<sup>6</sup> 及びR<sup>7</sup> は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である) で表される基、一般式



15 [式中のAは単結合、一般式



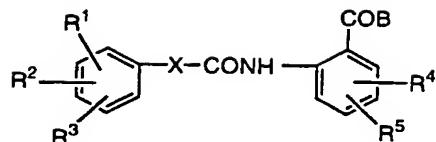
(式中のmは2～6の整数である) で表される基または一般式

20



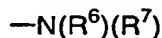
(式中のR<sup>9</sup> は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、25 pは2～6の整数である) で表される基であり、R<sup>9</sup> は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、nは2～6の整数である] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される2-アシルアミノベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

## 20. 一般式

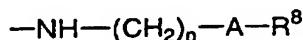


5

〔式中のR<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アシル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルキルスルホニル基であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子または低級アルコキシ基であり、または両者で一緒になって酸素原子を介する低級アルキレン基を形成してもよく、Xはシアノ基を有していてもよいビニレン基、アセチレン基、エチレン基、メチレン基または単結合であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、Bは一般式



〔式中のR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同じでも異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアラルキル基である〕で表される基、一般式



〔式中のAは単結合、一般式

25



〔式中のmは2～6の整数である〕で表される基または一般式



(式中の  $\text{R}^9$  は水素原子または置換基として水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基であり、  
5  $p$  は 2 ~ 6 の整数である) で表される基であり、 $\text{R}^8$  は水酸基、低級アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 $n$  は 2 ~ 6 の整数である  
] で表される基またはヒドロキシアミノ基である] で表される 2-アシルアミノ  
ベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の血管内膜細胞過剰  
増殖に起因する疾患の予防および治療剤としての使用。

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02415

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C237/42, A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C237/42, A61K31/165

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 64-26543, A (Maruko Seiyaku K.K.), January 27, 1989 (27. 01. 89),	10
A	Claim; page 2, upper left column, lines 12 to 14 (Family: none)	1-9, 11-17, 19
X	JP, 61-36273, A (Mitsubishi Yuka Yakuhin K.K.), February 20, 1986 (20. 02. 86), Page 15, upper left column	14
A	& EP, 169537, A & DK, 8503396, A & HU, T39166, A & US, 4668682, A & DE, 3575132, G & CA, 1266266, A	1-13, 15-17, 19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

## Date of the actual completion of the international search

November 21, 1996 (21. 11. 96)

## Date of mailing of the international search report

December 10, 1996 (10. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/02415

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 18, 20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 18 pertains to methods for prevention and treatment while Claim 20 pertains to the use of specific compounds as a preventive and remedy for specific diseases, and therefore these Claims are considered to pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. Thus Claims 18 and 20
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/02415

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C 237/42, A61K 31/165

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07C 237/42, A61K 31/165

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 64-26543, A (マルコ製薬株式会社) 27. 1月. 1989 (27. 01. 89)	10
A	特許請求の範囲、第2頁左上欄第12-14行 (ファミリーなし)	1-9, 11-17, 19
X	J P, 61-36273, A (三菱油化薬品株式会社) 20. 2月. 1986 (20. 02. 86) 第15頁左上欄	14
A	&EP, 169537, A &DK, 8503396, A &HU, T39166, A &US, 4668682, A &DE, 3575132, G &CA, 1266266, A	1-13, 15-17, 19

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
21. 11. 96国際調査報告の発送日  
10.12.6国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員) 今村 玲英子	4H	9547
印		
電話番号 03-3581-1101 内線 3444		

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 18, 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲18は、予防および治療方法であり、請求の範囲20は、特定化合物の特定疾患の予防および治療剤としての使用であって、ともに手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法であると考えられる。したがって、請求の範囲18及び20は、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。